FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N° 5018

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CHICANDARD, Jean-François

Né le 29 Avril 1943, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACIDOSE LACTIQUE (A PROPOS DE HUIT OBSERVATIONS RECUEILLIES EN MILIEU DE RÉANIMATION).

Président : Mr. L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CHICANDARD, Jean-François

Né le 29 Avril 1943, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACIDOSE LACTIQUE (A PROPOS DE HUIT OBSERVATIONS RECUEILLIES EN MILIEU DE RÉANIMATION).

Président : Mr. L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6e)
1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON

Professeur de Clinique médicale à la Faculté

Membre de l'Académie de Médecine

Cité à l'Ordre de la Nation

Commandeur de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Médaille de la Résistance

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. GRIVAUX

Maître de Conférences agrégé à la Faculté

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sentiments respectueux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0074

A Mademoiselle CAUSSON

Chef de Laboratoire de Biochimie à la Faculté

A qui je dois une bonne part de ce travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de mes remerciements.

A MES PARENTS

En témoignage d'affectueuse reconnaissance.

A MON FILS CHRISTOPHE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A ma secrétaire

Mademoiselle M.-H. BURNOUF

Avec mes sincères remerciements.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACIDOSE LACTIQUE

(A PROPOS DE HUIT OBSERVATIONS RECUEILLIES EN MILIEU DE RÉANIMATION)

INTRODUCTION

Huit observations d'acidose lactique faites chez des malades admis dans le Service de réanimation du Professeur GRIVAUX nous amènent à tenter de faire une revue d'ensemble de ce trouble métabolique. L'étude de cette acidose lactique présente un grand intérêt dans la connaissance des troubles métaboliques.

Cette importance tient à la place privilégiée qu'occupe le couple acide pyruvique - acide lactique aux confins des métabolismes glucidique, lipidique et protidique et à la jonction de la glycolyse anaérobie et du cycle tricarboxylique de Krebs.

Cette importance est toute particulière en diabétologie, et de nombreux travaux y ont été consacrés, tant pour approcher le mécanisme physio-pathologique du diabète que pour mettre en évidence le mode d'action des drogues anti-diabétiques.

Si, du point de vue clinique, l'acidose lactique se présente d'une façon polymorphe et se traduit par des signes dont pas un seul n'est pathognomonique, du point de vue biologique, elle se définit par l'existence d'une hyperlactacidémie.

D'emblée, une remarque s'impose : si, au-dessous d'un certain seuil variable qui semble être autour de 7-8 mEq/l., les systèmes tampons de l'organisme peuvent faire face à un afflux d'acide lactique, il semble qu'au-delà leur efficacité disparaisse, et apparaît alors une acidose d'un pronostic très fâcheux

par la résistance qu'elle oppose aux traitements connus jusqu'à ce jour.

Après une première partie consacrée à un rappel du métabolisme de l'acide lactique, nous envisagerons, dans une seconde partie, les aspects cliniques, biologiques et étio-pathogéniques de l'acidose lactique.

Enfin, dans une troisième partie, nous présenterons les dossiers des huit malades admis dans le Service de réanimation du Pr. GRIVAUX, et nous étudierons les commentaires qu'elles peuvent susciter.

PREMIERE PARTIE

L'ACIDE LACTIQUE

I - L'ACIDE LACTIQUE

Comme l'acide pyruvique, l'acide lactique est un corps en C3, mais porteur sur son second carbone d'une fonction alcool secondaire et non plus d'une cétone. C'est donc un acide pyruvique réduit.

L'acide lactique ne s'élimine jamais par les reins (49).

L'acide lactique est un produit de dégradation des sucres.

La molécule de glucose ou de glycogène libère, lors de sa dégradation, de l'énergie, et ce de façon progressive.

Cette molécule emprunte un chemin bien délimité, parsemé de postes de péages qui ne peuvent être franchis qu'en présence d'enzymes appropriés.

II - METABOLISME DE L'ACIDE LACTIQUE.

La dégradation du glucose en vue de la production d'énergie s'effectue selon deux processus très étroitement associés. En effet, deux voies s'ouvrent devant une molécule de glucose :

a)- soit la voie d'Embden-Meyerhof, compatible avec l'anaérobiose. Le processus se déroule au sein du cytoplasme. C'est la séquence qui va du glucose en C6 au pyruvate en C3.

b)- soit la voie des pentoses.

Toutes deux aboutissent à une même plaque tournante : l'ACIDE PYRUVIQUE.

Il faut souligner que l'acide pyruvique n'est pas seulement le métabolite des deux voies de dégradation glucidique, mais également un métabolite en dérivation sur la voie protidique et la voie lipidique.

L'acide lactique se trouve être un produit très proche de l'acide pyruvique ; en effet, ces deux acides ne diffèrent que par la présence de deux atomes d'hydrogène en plus sur la molécule d'acide lactique.

Dans le sang circulant et dans les cellules, il existe un équilibre constant qui répond à la loi d'action de masse entre l'acide lactique et l'acide pyruvique.

Lors d'une importante consommation de glucose, il y a apparition de grandes quantités d'acide pyruvique et, par là même, un taux élevé d'acide lactique.

Dans les conditions normales, en présence d'oxygène, l'acide pyruvique va entrer dans le cycle de Krebs dont le rôle essentiel est la production d'énergie.

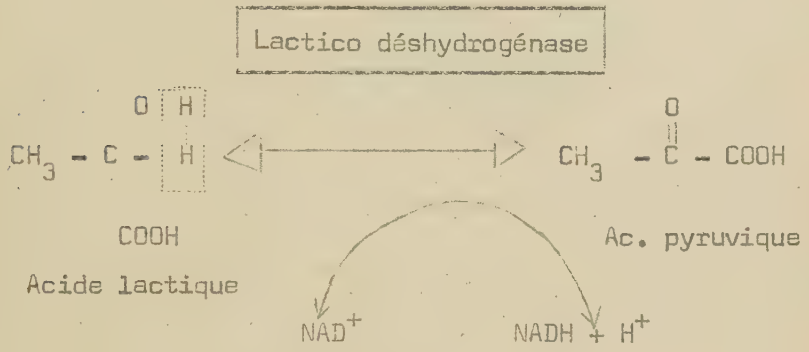
Mais, pour entrer dans le cycle de Krebs, il faut certaines conditions dont la principale est la présence d'O_2.

L'acide pyruvique et l'acide lactique sont en équilibre et leur transformation réciproque ne peut se faire qu'en présence d'un enzyme : la lactico-déshydrogénase, et grâce à un transporteur d'hydro-

gène : le Nicotinamide Adénine Dinucléotide ou N.A.D..

Celui-ci, grâce à la lactico-déshydrogénase, va pouvoir recevoir des ions "hydrogène" de l'acide lactique et les transformer en acide pyruvique.

Inversement, le NADH va pouvoir céder des ions hydrogène à l'acide pyruvique qui se trouve être un récepteur d'hydrogène, et l'on assiste à la transformation de l'acide pyruvique en acide lactique.



Les organes brûlant de grosses quantités de sucre sont générateurs d'acide lactique ; ce sont principalement :

- les muscles striés,
- le foie,
- les hématies,
- la rétine,
- la muqueuse intestinale.

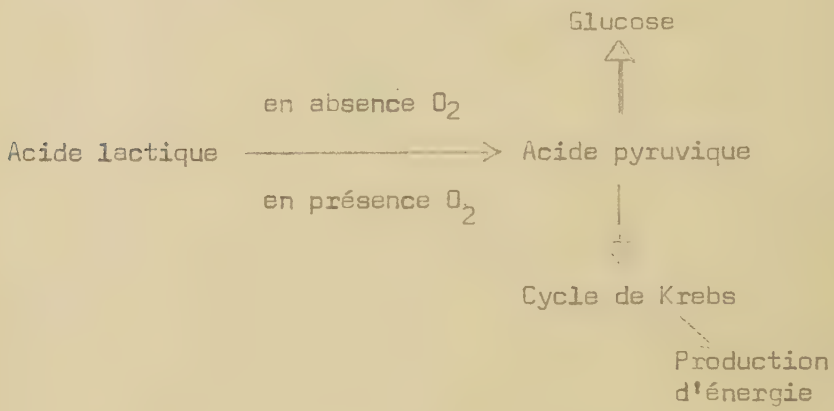
L'acide lactique a la propriété de traverser très facilement les membranes cellulaires. On retrouve l'acide lactique dans le sang circulant sous forme de lactates. L'acide lactique du sang circulant va être capté principalement par le foie et en partie par le coeur et les muscles striés.

Capté par le foie, quel peut être le devenir de l'acide lactique ?

L'acide lactique doit revenir au stade d'acide pyruvique, et c'est à ce moment-là que deux possibilités s'offrent à lui :

a)- soit remonter la voie de dégradation des glucides, c'est-à-dire emprunter le chemin de la néosynthèse du glycogène ou glucose en anaérobiose ;

b)- soit en aérobiose, emprunter le cycle de Krebs.



L'acide lactique est dans une impasse sur la voie du métabolisme glucidique ; il doit donc obligatoirement revenir à la forme d'acide pyruvique pour pouvoir continuer sa transformation ; mais cela nécessite, d'une part la présence de lactico-déshydrogénase, et d'autre part une concentration suffisante en NAD, autrement l'impasse se transforme en souricière.

III - DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE.

Il est assez délicat à réaliser.

a)- Le dosage colorimétrique type :

BARKER et SUMMERSON (5) l'ont décrit en 1941, mais il n'a plus qu'un intérêt historique, on lui reproche d'être peu sensible et de manquer de fidélité.

b)- La technique enzymatique de PFLEIDERER (62) met à profit l'action de la lactico-déshydrogénase. Cette réaction enzymatique est basée sur la transformation de l'acide lactique en acide pyruvique en présence d'une lactico-déshydrogénase et de NAD. On mesure la quantité de NADH formé par photométrie en lumière ultra-violette. C'est la méthode la plus couramment employée.

c)- Une méthode chromatographique sur acide silicique : Si le procédé est précis, il est par contre très délicat. Le dosage doit être fait sur sang artériel et le prélèvement traité immédiatement.

Dans les conditions de repos chez le sujet sain, le taux de lactate artériel est de 1 mEq ; le taux de lactate veineux est de 1,7 mEq/l.

Il existe tout d'abord une hyperlactacidémie physiologique dans l'exercice musculaire ; pendant l'exercice musculaire, se constitue une dette d'oxygène : la glycolyse est alors incomplète ; il y a accumulation d'acide lactique et celui-ci est métabolisé lorsque la dette d'oxygène est comblée. Cette hyperlactacidémie est appréciable : un exercice de 15 minutes entraîne une élévation de la lactacidémie, jusqu'à 6 mEq, par exemple (HUCKABEE (1 - 41)).

Pour être convenablement interprétée, la valeur de la lactatémie doit être confrontée à celle de la pyruvatémie, ce qui permet de calculer un rapport lactate/pyruvate.

d)- Méthode micrométrique de dosage du lactate sanguin (18) : Elle est fondée sur la méthode originale de BARKER et SUMMERSON (5), confrontée avec la méthode macrométrique, cette technique satisfait entièrement la précision exigée par l'exploration clinique. Le prélèvement digital facilite en pédiatrie les prélèvements successifs. De plus, il faut noter que le taux d'acide lactique du sang veineux est plus élevé et reflète davantage les conditions locales de glycolyse dans l'avant-bras à la suite de l'emploi d'un garrot.

IV - EXPRESSION DE L'HYPERLACTACIDÉMIE - "NOTION D'EXCESS LACTATE"

L'étude du métabolisme de l'acide lactique nous a montré l'équilibre acide lactique / acide pyruvique selon la réaction suivante :

1°)- Acide pyruvique + $NADH^+$ + H^+ = Acide lactique + NAD, d'où l'on peut déduire en termes de concentration la relation (loi d'action de masse).

2°)- (Lactate) = pyruvate $\frac{NADH^+}{NAD}$

Normalement, l'équilibre s'établit de telle sorte que le rapport Lactate / Pyruvate (L/P) soit égal à 10.

Cette relation d'équilibre dynamique avec l'acide pyruvique a incité HUCKABEE (41) à formuler un coefficient permettant un classement pathogénique des hyperlactacidémies.

"Excess lactate"

$$= (Li-Lo) - (Pi-Po)\ \frac{Lo}{Po}$$

Li et Pi étant les valeurs mesurées ;

Lo et Po étant les valeurs théoriques normales pour la technique utilisée.

La lactacidémie reflète fidèlement les taux intra-cellulaires de lactate et dépend essentiellement de son taux de pyruvate, du turn-over, et du rapport NAD^+ / $NADH-H^+$.

Nous utiliserons dans un esprit de classification cette notion d'excess lactate de HUCKABEE.

AUTEURS	LACTATEMIE en mEq/l	SANG
DEBRY (27)	1,65 à 2,10 mEq/l 1,05 à 1,27 mEq/l	veineux artériel
DEROT (29)	1 mEq/l	artériel
GOTTLIEB (36)	2,03 mEq/l	veineux
HUCKABEE (44)	0,620 mEq/l 0,997 mEq/l	artériel veineux

Chiffres normaux de la lactatémie,
chez divers auteurs

(Méthode enzymatique)

On remarquera, à la lecture de ce tableau, que le sang veineux semble être un reflet bien moins fidèle que le dosage pratiqué du sang artériel, car le sang veineux ne renseigne que sur le métabolisme local du territoire drainé par la veine sur laquelle on a fait le prélèvement.

D E U X I È M E P A R T I E

L'ACIDOSE LACTIQUE

I - HISTORIQUE

L'historique de l'acide lactique ne date pas d'hier, puisque c'est en 1909 que DENIGES l'a identifié pour la première fois dans les liquides biologiques.

Depuis cette date, on n'a pas cessé de rappeler son existence dans tous les traités, ne serait-ce qu'à propos de l'effort musculaire ou de la décompensation cardiaque. Mais l'exactitude et la fidélité des dosages de l'époque ne permirent pas d'avancer plus loin.

Ce sont les travaux de HUCKABEE (41-42), publiés à partir de 1958, complétés en 1961 par neuf observations de malades ayant une hyperlactacidémie, qui ont éveillé l'attention des chercheurs.

A ces neuf observations initiales sont venues s'ajouter un certain nombre d'autres observations, malgré la difficulté de reconnaissance que présente l'acidose lactique.

La connaissance des phénomènes métaboliques profonds permit une meilleure exploitation des résultats. Mais ce furent l'introduction des techniques chromatographiques, isotopiques et les progrès en

enzymologie qui permirent de faire progresser les recherches.

II - DEFINITION

Nous adopterons la définition donnée par TRANQUADA et GRANT (76). En effet, la définition de l'acidose lactique demeure arbitraire.

Etant donné que la production de lactate s'accompagne toujours de l'apparition d'une quantité équivalente d'ions H^+, une élévation significative de lactate sanguin doit être interprétée comme une acidose lactique, quel que soit le niveau du pH artériel ou le taux de bicarbonate atteint.

Cette hyperlactacidémie s'accompagnera de divers éléments, à savoir : le pH artériel qui représente le degré de compensation de l'acidose métabolique, l'issue éventuelle (mort le plus souvent) et enfin la symptomatologie clinique d'acidose métabolique.

En définitive, nous admettons, avec la plupart des auteurs, que l'hyperlactacidémie entraîne un état de nette acidose lorsque son taux dépasse 7 mEq/l.

Cette lactacidémie peut s'élever jusqu'à des taux de 13 à 14 mEq/l (DAUGHADAY (25)), atteignant même des taux vingt fois supérieurs à la normale.

III - CLINIQUE ET BIOLOGIE

Le tableau clinique est caractérisé par :

1°- des troubles de la conscience,
2°- une insuffisance circulatoire progressive,
3°- et surtout des troubles respiratoires.

C'est l'hyperpnée ample, rapide, bruyante, d'installation soudaine. Cette respiration de Kussmaül se retrouve dans toutes les acidoses lactiques.

Le sujet présentant un état dyspnéique est parfois agité, mais généralement il sombre dans un coma profond.

L'examen clinique montre un état de choc qui a comme caractéristique d'évoluer très vite vers la mort le plus souvent, malgré l'institution d'un traitement approprié.

Le clinicien se trouve donc en présence d'un malade choqué qui respire mal et qui présente des troubles de la conscience.

Un tel tableau évoque un coma diabétique avec acidocétose. Certes, des nuances pourraient inciter le clinicien à penser plus tôt à l'acidose lactique : le coma le plus profond, d'apparition plus rapide, l'installation brutale du rythme de Kussmaül sont des arguments contre l'acidocétose diabétique.

Quant au coma salicylé, qui peut parfois revêtir le même tableau clinique, on retrouve généralement, par l'interrogation de l'entourage, la notion d'ingestion massive d'aspirine.

Les autres acidoses métaboliques se présentent différemment en clinique.

Aussi, c'est le laboratoire et le laboratoire seul qui permettra au clinicien de parler valablement d'acidose lactique.

Si l'on se réfère à la définition de ce syndrome donnée par DEROT, pour qui l'acidose lactique est une "acidose métabolique sévère qui est attestée cliniquement par un coma avec respiration de Kussmaül, biologiquement par un abaissement de pH et des bicarbonates non justifiés par une des causes habituelles d'acidose métabolique".

Cette définition rappelle deux des points biologiques principaux :

1°- abaissement du pH entre 6,9 et 7,

2°- chute du taux des bicarbonates, la réserve alcaline étant fortement abaissée, le CO_2 total du plasma diminué.

Ces premiers tests biologiques confirment donc l'acidose métabolique ; le diagnostic d'acidose lactique, soupçonné après la recherche du trou anionique en composant la somme des cations (sodium + potassium) à la somme des anions (protéines + chlore + bicarbonate), sera confirmé par le dosage de l'acide lactique.

Ce trou anionique est comblé par des corps cétoniques dans le cas d'une acidocétose diabétique, par des sulfates et des phosphates dans l'insuffisance rénale aiguë, tandis que, lors d'une acidose lactique, il se trouve remplacé par l'acide lactique et l'acide pyruvique.

IV - CLASSIFICATION DES HYPERLACTACIDÉMIES.

Nous exposerons la classification de HUCKABEE.

Nous pouvons distinguer :

Type I :

- élévation de la lactacidémie,
- élévation de la pyruvicémie,
- "excess lactate" nul.

Etiologie :

a- Blocage du catabolisme des pyruvates :

- diabète,
- carence en thiamine pyrophosphate,
- carence en acide α lipoïque.

b- Synthèse accuse des pyruvates :

- apport massif d'éthanol,
- glycolyse accuse (injection unique d'insuline, par exemple).

Type II

- élévation de la lactacidémie,
- élévation nulle ou minime de la pyruvicémie,
- excess lactate élevé.

HUCKABEE divise ce type II en :

- Type II a : acidose par baisse du rapport $NAD^+ / NADH - H^+$; c'est l'anoxémie :

. insuffisance respiratoire (43),
. insuffisance cardio-rénale sévère (80),
. ischémie d'un tissu ou d'un organe,
. collapsus.

- Type II b : l'acidose lactique n'est dûe ni à une hyperpyruvicémie ni à une anoxie ; la pathogénie est inconnue. L'évolution inéluctable de ce type d'acidose se fait vers la mort.

Il reste enfin à citer le cas d'un apport massif en lactate de sodium. Cette médication avait été déconseillée il y a quelques années dans le traitement du coma diabétique par certains auteurs américains.

V - CIRCONSTANCES CLINIQUES QUI PEUVENT S'ACCOMPAGNER D'UNE ACIDOSE LACTIQUE.

1°)- Circonstances chirurgicales.

Surtout représentées par :

- les grandes hémorragies digestives,
- les pancréatites aiguës,
- les circulations extra-corporelles,

- les infarctus mésentériques,
- le lever de garrot d'un membre blessé,
- les chocs chirurgicaux.

Tous ces cas s'accompagnent d'un état de choc responsable de la diminution de la circulation locale et de la diminution de l'oxygène au niveau des tissus, d'où une accumulation d'acide lactique.

2°)- Circonstances médicales.

a)- Très accessoirement, lors d'une surcharge en acide lactique : alimentation par le lait acidifié chez le prématuré (35), transfusions abondantes avec du sang longtemps conservé : en effet, les hématies dont la glycolyse est incomplète déversent dans le plasma de l'acide lactique au fur et à mesure de leur conservation. Ce facteur, normalement négligeable, peut constituer un facteur appréciable dans les acidoses lactiques des grands chocs ou des circulations extra-corporelles (52).

b)- Essentiellement, dans les anoxies tissulaires, qu'elles soient localisées ou généralisées, que l'anoxie soit due à un mauvais soufflet thoracique, à une mauvaise condition hémodynamique, à un mauvais transport sanguin de l'oxygène.

Des acidoses lactiques sévères ont été décrites dans diverses circonstances pathologiques s'accompagnant d'anoxie avec un trouble hémodynamique généralisé : asystolie, maladie d'Osler avec gros dégâts valvulaires, infarctus myocardique ; mais c'est surtout au cours des circulations extra-corporelles, au cours du choc traumatique, du choc endotoxinique, après les arrêts cardiaques suivis de massage efficace, qu'ont été observées des hyperlactacidémies considérables (12, 48, 53, 69).

Au cours des ischémies localisées par garrot, par embolie artérielle des membres ou infarctus mésentérique ; dans ces cas, c'est à la reprise d'une circulation sanguine correcte dans le secteur isché-

mié que l'acidose se manifeste, le sang ramenant alors dans la grande circulation l'acide lactique accumulé dans la zone longtemps ischémiée. C'est donc au lever du garrot, lors de la désobstruction artérielle, que se démasquera l'acidose lactique (41 - 42).

Les anoxies par mauvais soufflet thoracique : une acidose lactique peut survenir lors d'une insuffisance respiratoire aiguë (C'est surtout au cours de la poliomyélite antérieure aiguë que de telles acidoses ont été signalées) ; dans les poussées d'insuffisance respiratoire chronique ; lors des anesthésies mal ventilées (anesthésies à l'éther en particulier) ; dans les embolies pulmonaires ; dans l'anoxie d'altitude (41 - 42 - 43 - 44).

Les anoxies tissulaires par mauvais transport sanguin de l'oxygène : anémies aiguës, intoxication par le CO (53).

A côté des surcharges exogènes en acide lactique et des anoxies tissulaires, une série de circonstances diverses sont à l'origine d'hyperlactacidémie.

c)- Les hyperlactacidémies de causes diverses :

- Glycogénoses avec déficit en glucose-6-phosphatase, en particulier après un jeûne prolongé ou un régime riche en lipides et lors des injections de glucagon ou des perfusions d'adrénaline pratiquées dans un but d'exploration fonctionnelle (4).

- Dans le diabète, l'acidose lactique n'est pas exceptionnelle : elle survient tantôt spontanément, tantôt au décours d'une acidocétose traitée. Divers auteurs ont cru voir une circonstances déclenchante dans l'absorption de biguanides. En fait, dans la quasi-totalité des observations rapportées, on retrouve, à côté de l'absorption de biguanides, une cause déclenchante connue à l'hyperlactacidémie: insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire

aiguë ou chronique, cirrhose, ingestion massive d'alcool (8 - 21 - 24 - 25 - 27 - 28 - 36 - 38).

- L'ingestion aiguë d'alcool, en particulier chez les cirrhotiques et les diabétiques, peut être à l'origine d'une acidose lactique grave (25).

- Les cirrhoses, les nécroses hépatiques massives, les leucoses, l'alcalose gazeuse : à première vue, cette dernière circonstance favorisante est tout à fait étonnante lorsqu'on sait que l'acidose lactique survient surtout dans les anoxies tissulaires. Le rôle déclenchant de l'alcalose gazeuse, et plus précisément de la diminution de la pCO_2, est pourtant démontré expérimentalement et chez l'homme (HUCKABEE). C'est par l'intermédiaire de l'alcalose gazeuse que s'explique l'acidose secondaire des intoxications salicylées avec hyperlactacidémie (41 - 52 - 53).

- Une acidose lactique congénitale a été décrite chez le nouveau-né par HARTMANN (39).

- Enfin, il existe une acidose lactique "essentielle" : dans ces cas, où aucune des causes déclenchantes jusqu'ici connues ne peut être invoquée, l'acidose lactique apparaît particulièrement sévère et se termine en général par la mort (69).

Cette énumération des circonstances étiologiques, cliniques apparaît extrêmement hétéroclite. Est-il possible de la rendre plus cohérente par une classification physio-pathologique ?

VI - CLASSIFICATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES ACIDOSES LACTIQUES.

Cette classification repose sur la connaissance du métabolisme de l'acide lactique et sur les travaux expérimentaux de HUCKABEE.

L'acide lactique est un métabolite en dérivation sur la voie principale de la glycolyse (voie d'Embden-Meyerhof). Il est en équilibre avec l'acide pyruvique, et cette réaction équilibrée est couplée avec la transformation du NAD en NADH ; la réaction est catalysée par la lactico-déshydrogénase. L'ensemble de la réaction obéit à la loi d'action de masse. La constante d'équilibre est telle que normalement la quasi-totalité de l'acide pyruvique formé tend à passer sous la forme d'acide lactique. De l'acide lactique est ainsi formé au niveau du foie et au niveau du muscle. Accessoirement, les hématies, la rétine, la muqueuse intestinale sont le lieu de production d'acide lactique.

L'acide lactique ainsi formé diffuse librement dans le milieu extra-cellulaire et il est intégralement ionisé du fait de son pH extrêmement bas. Le lactate formé est repris par le métabolisme au niveau du foie, du muscle strié et du myocarde. Au niveau du foie, par retransformation en acide pyruvique, il s'oriente soit vers la voie du catabolisme aérobie, soit vers la resynthèse du glycogène (cycle de Cori). Au niveau du muscle strié, 1/5 de l'acide lactique formé est dégradé sous forme de CO_2 + H_2O et l'énergie libérée par ce catabolisme assure la resynthèse de glycogène à partir des 4/5 d'acide lactique restant (réactions couplées de Pasteur-Meyerhof). Le myocarde, enfin, catabolise normalement de fortes quantités d'acide lactique : dans les conditions physiologiques normales, le myocarde consomme trois fois plus de lactate que de glucose. Quant à l'excrétion urinaire, elle est très mal connue ; on sait que le lactate est excrété essentiellement sous forme anionique : ainsi, l'excrétion isolée de l'anion lactate n'est d'aucun bénéfice pour le bilan d'ions H^+. Par ailleurs, l'hyperlactacidémie inhibe l'excrétion de l'acide lactique par le tube rénal.

Dans quelle mesure ces connaissances physiologiques éclairent-elles la physio-pathologie des acidoses lactiques ? La réaction fondamentale peut se déplacer dans le sens de l'acide lactique, soit par

élévation du taux de l'acide pyruvique, soit par élévation du NADH, soit par altération de la lactico-déshydrogénase qui assure une retransformation rapide.

1°- L'élévation du NADH.

C'est ce qui se passe dans l'anaérobiose asphyxique, où l'égalisation des potentiels Redox successifs aboutit finalement à l'accumulation de NADH. Cette accumulation entraîne un déplacement de la réaction équilibrée vers la gauche. En outre, il existe une élévation modérée de l'acide pyruvique qui n'est plus métabolisé dans le cycle de Krebs (phases aérobies de la glycolyse). Enfin, il existe une suppression de l'effet Pasteur, d'après LYNEN : l'aérobiose freine les premières étapes du catabolisme anaérobie de la glycolyse ; cet effet de freination est supprimé en anaérobiose. Toutefois, l'élévation de l'acide lactique est considérablement plus forte que ne le voudrait l'élévation de l'acide pyruvique, et cette élévation non proportionnelle ("excess lactate") peut être calculée par la formule de HUCKABEE :

$$XL \text{ (excess lactate)} = (Ln-Lo) - (Pn-Po)\frac{Lo}{Po}$$

où : Ln est la lactacidémie mesurée, Lo la lactacidémie normale, Pn la pyruvicémie mesurée et Po la pyruvicémie normale. $\frac{Lo}{Po}$ est normalement compris entre 7 et 9.

L'apparition de cet "excess lactate" est caractéristique des hyperlactacidémies par anaérobiose, et des hyperlactacidémies "essentielles". Dans ces dernières, le mécanisme intime du désordre est inconnu.

2°- L'élévation de l'acide pyruvique sans élévation du NADH.

Expérimentalement, plusieurs circonstances entraînent une élévation de la lactacidémie : tout

d'abord, la perfusion d'acide pyruvique entraîne une hyperlactacidémie. Une perfusion de sérum glucosé entraîne une hyperpyruvicémie, puis une hyperlactacidémie. L'hyperlactacidémie est encore plus importante si l'animal a été préparé par administration d'une antivitamine B1 (oxythiamine ou pyrithiamine). Enfin, l'alcalose respiratoire avec diminution de la pCO_2 s'accompagne aussi d'une hyperpyruvicémie, puis d'une hyperlactacidémie modérée (41 - 42).

De ces circonstances expérimentales, on doit rapprocher, en clinique humaine, l'hyperlactacidémie de la glycogénose avec déficit en glucose-6-phosphate: en effet, la dépolymérisation du glycogène mène au glucose-1-phosphate, puis au glucose-6-phosphate. La dérivation vers le glucose ne peut se faire, et le glucose-6-phosphate suit nécessairement la voie de la glycolyse ; il y a donc accumulation d'acide pyruvique, puis d'acide lactique.

Toutes les circonstances qui favorisent la glycogénolyse (injection de glucagon, adrénaline) augmentent la production de glucose-6-phosphate et, par conséquent, d'acides pyruvique et lactique.

Dans le diabète, l'élévation permanente de la glycémie et la mauvaise utilisation du glucose par le tissu musculaire et le tissu adipeux entraînent également une glycolyse hépatique accrue avec production d'acide pyruvique accrue et hyperlactacidémie. Enfin, dans l'alcalose respiratoire, l'hyperpyruvicémie paraît directement consécutive à la diminution de la pCO_2.

3°- L'altération de la lactico-déshydrogénase.

La lactico-déshydrogénase assure la rapide retransformation de l'acide lactique en acide pyruvique, au fur et à mesure que celui-ci est métabolisé. Si la lactico-déshydrogénase est insuffisante, cette retransformation ne se fait pas : c'est ce qui paraît avoir lieu dans l'intoxication alcoolique aiguë, où la lactico-déshydrogénase est utilisée

pour la transformation de l'alcool en acétaldényde. Ici encore, la lactacidémie s'élève malgré une pyruvicémie normale.

VII - TRAITEMENT - PRONOSTIC

L'augmentation d'acide lactique dans le sang, supérieure à 7 mEq/litre, est le critère décisif pour poser le diagnostic d'acidose lactique.

Ce diagnostic posé, il faut tout de suite mettre en oeuvre le traitement, car l'évolution est très grave. Les malades atteints d'acidose lactique sont en danger de mort. Dans une publication de TRANQUADA, sur 46 cas on a constaté 39 décès.

Le traitement se propose d'atteindre trois buts :

1°- Lutte contre le choc - Lutte étiologique.

Selon les étiologies du choc, la thérapeutique mise en oeuvre sera différente. C'est ainsi que, dans le choc cardiogénique, on a recours à la digitaline intra-veineuse.

Dans les collapsus périphériques, la réplétion vasculaire par le sang ou le plasma s'impose.

Les corticoïdes à hautes doses par voie intraveineuse sont d'un grand apport, car non seulement ils auraient une activité déchoquante, mais encore ils seraient capables de freiner la production d'acide lactique.

Il est bien entendu qu'il faut se garder d'utiliser des vasopresseurs, car ils ne pourraient qu'aggraver l'anoxie tissulaire par la vaso-constriction qu'ils déterminent et ainsi augmenter l'acidose lactique.

2°- La lutte contre l'acidose ou traitement alcalinisant.

Les tentatives d'alcalinisation peuvent se faire, soit par voie intra-veineuse en perfusion, soit par dialyse péritonéale, soit par rein artificiel.

Trois produits auraient été utilisés par les auteurs :

- le lactate de sodium, qui est un alcalinisant puissant, est critiqué par l'école de SCHWARTZ, qui le considère comme peu recommandable ;

- le THAM, dont l'utilisation impliquerait, pour certains auteurs, une ventilation artificielle de sécurité ;

- le bicarbonate de sodium est le produit le plus fréquemment utilisé, bien que son action ne soit que transitoire. Il permettait de maintenir le pH sanguin dans des limites compatibles avec la survie, en attendant que la production d'acide lactique diminue.

Les doses de bicarbonate de sodium utilisées sont considérables. Le clinicien est guidé par les examens du pH sanguin et de la réserve alcaline. Cependant, il faut savoir que ces examens doivent être fréquemment répétés, car des changements brusques peuvent survenir dans le sens d'une normalisation du pH, et on risquerait, en continuant la thérapeutique massive par le bicarbonate, d'entraîner une alcalose métabolique.

3°- La lutte contre l'acidose lactique.

Lors de l'étude des mécanismes physio-pathologiques, nous avons vu qu'il fallait généralement incriminer une anoxie tissulaire ; aussi, on tentera de prévenir ou de corriger l'hypoxémie par l'oxygénothérapie et parfois même par de l'oxygène hyperbare.

TRANQUADA a utilisé comme agent oxydant le bleu de méthylène intra-veineux (5 mg/kg).

Le bleu de méthylène permettrait la transformation du NADH en NAD, et faciliterait ainsi la transformation de l'acide lactique en acide pyruvique métabolisable.

Malheureusement, les résultats sont peu démonstratifs ; TRANQUADA : 5 malades soumis à cette thérapeutique, un seul a survécu.

Au total : le traitement de l'acidose lactique est encore mal codifié ; c'est un traitement généralement symptomatique qui devrait permettre à l'organisme de passer un cap difficile en attendant que les tissus reprennent un métabolisme normal et soient à nouveau capables de ne plus produire en excès l'acide lactique.

Les diverses affections au cours desquelles on a pu déterminer l'existence de syndrome d'acidose lactique ont été particulièrement groupés pour la première fois en 1964 par TRANQUADA et coll. (74) :

- Neuropathies azotémiques sévères ..... 29 cas
- Diabète ..... 29 cas
- Infections bactériennes ..... 26 cas
- Pyélonéphrite aiguë ou chronique ..... 17 cas
- Athérosclérose coronarienne ..... 12 cas
- Pancréatite aiguë ..... 12 cas
- Pneumonie ..... 11 cas
- Alcoolisme chronique ..... 10 cas
- Leucémie ..... 9 cas
- Cirrhose ..... 8 cas
- Septicémies à germes Gram - ..... 7 cas
- Grossesse ..... 7 cas
- Affections cardiaques diverses ..... 7 cas
- Hémorragies digestives aiguës ..... 5 cas
- Alcoolisme aigu ..... 4 cas
- Affections pulmonaires chroniques ..... 4 cas

- Poliomyélite ..... 4 cas
- Péritonite ..... 3 cas
- Hépatite aiguë ..... 3 cas
- Angiocholite ..... 3 cas
- Infarctus mésentérique ..... 3 cas
- Divers : abcès du foie, nécrose hypophysaire, gangrène des membres, embolie pulmonaire, carcinome de l'intestin grêle. Un cas de chaque affection .... 6 cas

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Monsieur L..., 69 ans, est hospitalisé le 18 Novembre 1969, pour un collapsus cardio-vasculaire (à 14 h.30).

Dans ses antécédents, on note une insuffisance cardiaque qui avait nécessité deux hospitalisations (1965 et Août 1969), dont la dernière en date pour une poussée d'insuffisance cardiaque globale.

A l'admission : Le malade est très asthénique. Les extrémités sont froides et cyanosées.

. La tension artérielle est à 70-45 mm Hg, le coeur est en tachyarythmie complète.

. L'abdomen est souple et indolore. On note la présence d'une hépatomégalie lisse, non douloureuse, à bord inférieur tranchant.

. Le murmure vésiculaire est bien perçu dans les deux champs.

. On ne note pas d'oedèmes aux membres inférieurs, mais par contre un mauvais état circulatoire. Les artères tibiales postérieures et les pédieuses ne sont pas perçues.

. Le fait le plus frappant est une intense déshydratation extra-cellulaire.

Bilan biologique :

. Hématocrite : 42 %

- Urée sanguine élevée : 1,10 g/l.
- Glycémie : 1,05 g/l.
- Protides : 66 g/l.
- pH : 7,29
- Réserve alcaline : 9,5 mEq/l.
- pCO_2 : 21 mm Hg
- pO_2 : 106 mm Hg
- SaO_2 : 97 %

Ionogramme :

- Sodium : 136 mEq/l
- Chlore : 100 mEq/l
- Potassium : 6 mEq/l
- Acide lactique : 940 mEq/l
- Acide pyruvique : 40 mEq/l.

Rapidement, sous l'influence de la réhydratation, le collapsus cédant, la tension artérielle remontait à 100-60 mm de Hg. La diurèse, suspendue à l'entrée, reprenait.

Mais à 15 heures, survient un collapsus itératif et, cette fois, total, sans pouls périphérique, avec tension artérielle nulle.

Chez ce cardiaque, une embolie pulmonaire apparaissait probable, car la pression veineuse centrale était très élevée, à 27 cm d'eau.

On a donc institué un traitement dans ce sens, associant l'héparine, l'hydrocortisone et l'isoprénaline.

Deux heures plus tard, la tension artérielle était à 80 mm Hg, mais l'anurie persistait.

Pendant les heures suivantes, un équilibre précaire fut maintenu, mais le 19 Novembre 1969, à une heure du matin, se produisait un arrêt cardiaque qui n'a pas cédé à une heure de massage, à la ventilation artificielle et à l'injection des médications habituelles.

A l'autopsie :

- Epanchement pleural droit : 2 litres.
- Epanchement péricardique : un quart de litre.
- Thrombose totale du système porte extra- et intra-hépatique.
- Thromboses occlusives des quatre cavités cardiaques, gros coeur.

o o

OBSERVATION N° 2

Madame V..., âgée de 62 ans, est hospitalisée le 2 Septembre 1969 après avoir été trouvée chez elle dans le coma, par des voisins.

A l'examen :

Coma vigil avec rigidité extra-pyramidale pouvant faire évoquer une encéphalopathie ammoniémique, chez cette malade, où l'on retrouve une importante hépatogémalie dure, sans autres signes d'hypertension portale.

On est surtout frappé par une température à 39°5.

Douze heures après son admission, brutal collapsus avec clochers hyperthermiques à 40-41° et oligo-anurie.

Examen biologique :

- Glycémie élevée : 1,45 g/l
- Urée : 0,85 g/l
- Sodium : 128 mEq/l
- Potassium : 3,6 mEq/l
- Chlore : 90 mEq/l
- Hématocrite : 42 %
- Protides : 59 g/l
- et surtout une acidose lactique très importante : 112 mg %
- pH : 7
- pCO^2 : 24 mm de Hg

- pO_2 : 130 mm de Hg
- Réserve alcaline : 5,5 mEq/l
- SaO_2 : 90 %

Le traitement institué (antibiotiques, sérum bicarbonaté hypertonique, plasma, hydrocortisone) entraîne une amélioration biologique, puisque, à 16 heures, le 3 Septembre 1969, on pouvait noter une réserve alcaline à 8 mEq/l, et un pH à 7,11 ; cette légère amélioration est plus nette encore à 22 h.30: pH 7,43, réserve alcaline 16 mEq/l.

Le 4 Septembre 1969, la tension artérielle est à 70 mm Hg de maxima et la température est descendue à 37°7.

Les hémocultures sont positives et révèlent la présence d'un staphylocoque pathogène ne venant pas confirmer l'hypothèse d'une septicémie à germes Gram négatif.

Malgré les perfusions de sérum bicarbonaté hypertonique, l'hyperlactatémie est très importante: 210 mg %.

Le 4 Septembre 1969, à 15 h.30, survient un arrêt cardiaque et respiratoire contre lequel les mesures de réanimation d'urgence restent inefficaces.

o o

OBSERVATION N° 3

Madame C..., 71 ans, est hospitalisée le 18 Novembre 1969, à 16 heures, pour un collapsus cardio-vasculaire. Dans les antécédents, on note une cirrhose du foie, une tuberculose pulmonaire et un diabète.

A l'admission : la malade est très asthénique,

ses extrémités sont très froides ; la tension artérielle est imprenable. La malade est consciente.

Bilan biologique :

- pH : 7,15
- pCO_2 : 23 mm Hg
- pO_2 : 93 mm Hg
- SaO_2 : 93 %

Ionogramme :

- Sodium : 124 mEq
- Potassium : 6,4 mEq
- Chlore : 95 mEq
- Réserve alcaline : 9 mEq
- Protides : 55 g/l

Urée : 0,95 g/l

Glycémie : 0,40 g/l

NFS : 3.900.000 G.R.
36.000 G.B.

Acide lactique : 1.060 mg/l.

Acide pyruvique : 9 mg/l.

Malgré le remplissage du compartiment vasculaire par du sang et du plasma, le traitement antibiotique d'une part, et le sérum bicarbonaté hypertonique d'autre part, le rythme cardiaque devait se ralentir, et c'est vers deux heures du matin que la malade devait décéder à la suite d'un arrêt cardiaque.

A l'autopsie :

- Epanchement séro-hémorragique pleural gauche,
- Thrombose de la veine splénique,
- Cirrhose de Laënnec avec petits nodules blanchâtres péri-portaux,
- Ascite purulente.

L'hypothèse d'un collapsus cardio-vasculaire par choc endotoxinique lié à la surinfection à entérobactériacées de son ascite est donc la plus vraisemblable.

OBSERVATION N° 4

Madame LE..., 60 ans, est hospitalisée le 24 Octobre 1969, pour un syndrome dépressif survenant chez une malade diabétique (1 comprimé d'Insoral chaque matin), qui avait fait un infarctus du myocarde en Juillet 1969.

A l'admission, on constate :

- un syndrome dépressif très important,
- à l'ECG, un tracé d'ischémie-lésion en V3-V4 ancien.

25 Octobre 1969, 3 h.30 :

- La malade est très angoissée et se plaint d'une sensation d'oppression thoracique avec gêne précordiale.
- A l'examen : TA : 14-9
  Pouls : 90
  Mollets indolores.
  ECG : outre les lésions déjà constatées, il objective une onde q de nécrose.

- On décide alors de demander un taux de prothrombine (75 %) et on décide d'entreprendre un traitement associant péritrate et calciparine.

27 Octobre 1969 :

- La malade va bien ; pas d'aggravation des signes électro-cardiographiques.
- On ne note pas d'augmentation des transaminases.

Bilan biologique : 25 Octobre 1969 :

- Sodium : 133 mEq
- Potassium : 4,2 mEq
- Chlore : 98 mEq
- Réserve alcaline : 25 mEq
- Acide lactique : 160 mg/l
- Acide pyruvique : 10 mg/l

. Urée : 0,20 g/l
. NFS : G.R. 3.500.000
G.B. 4.800
Hb 70 %
. Transaminases : 25 U.
. Glycémie : 2,45 g

26 Octobre 1969 :

. Transaminases : 10 U.

o o

OBSERVATION N° 5
****

Monsieur C..., âgé de 72 ans, est hospitalisé le 27 Septembre, à 13 h.30, adressé par le Service du Professeur LAGRUE, pour une acidose lactique.

Dans les antécédents de ce malade, on remarque :

- un diabète avec complications :
  . atteinte du fond d'oeil,
  . atteinte rénale avec albuminurie permanente,
  . artérite des membres inférieurs,
  . mal perforant plantaire.
- un infarctus du myocarde en 1967.

Dans la nuit du 25 au 26 Septembre, le malade a été pris de nombreux vomissements, s'accompagnant de malaise général et d'une légère difficulté à la parole.

Un bilan biologique, pratiqué dans le Service le 27 Septembre, montrait :

. sodium : 133 mEq
. potassium : 3,4 mEq
. pH = 7,22
. chlore : 107 mEq
. réserve alcaline : 10 mEq

. glycémie : 1 g
. urée : 1,70 g
. protides : 67 g
. acide lactique : 140 mg/l
. acide pyruvique : 34 mg/l

Evolution : Malade très encombré, ne s'alimentant plus, ayant, le 29 Septembre 1969, une dysphagie aux aliments solides comme aux liquides.

Examen cardio-vasculaire :
Tension artérielle : 16-8,5.
L'auscultation se révèle difficile, mais ne décèle pas de souffle. On note que le mollet droit est douloureux.

Examen pulmonaire : Il révèle un important encombrement trachéo-bronchique. La respiration est difficile, le malade est très oppressé.

Au point de vue digestif, on enregistre une amélioration : pas de vomissements.
A l'examen, on remarque une hépatomégalie douloureuse ne s'accompagnant pas de reflux hépato-jugulaire.

Le 30 Septembre 1969, on constate une nette amélioration ; en effet, le malade est beaucoup moins oppressé, moins gêné par sa dysphagie, mais par contre il est gêné par un hoquet tenace.

L'examen pulmonaire permet de remarquer une très nette diminution de l'encombrement.

Bilan biologique :

- 29 Septembre 1969 :
. Urée : 2,40 g/l
. Glycémie : 2,75 g/l
. Protides : 63 g/l
. Sodium : 127 mEq/l
. Potassium : 5,3 mEq/l
. pH : 7,37

. Réserve alcaline : 19 mEq/l
. Acide lactique : 700 mg/l
. Acide pyruvique : 25 mg/l

- 30 Septembre 1969 :
. Acide lactique : 140 mg
. Acide pyruvique : 2,6 mg
. Réserve alcaline : 27 mEq
. Glycémie : 2 g
. Sodium : 136 mEq
. Potassium : 4,6 mEq
. pH : 7,33
. Chlore : 93 mEq

- 1er Octobre 1969 :
. Acide lactique : 168 mg/l
. Acide pyruvique : 1 mg/l

o o

OBSERVATION N° 6

Madame W..., âgée de 35 ans, est adressée par le Service du Professeur LOYGUE, dans les suites d'une iléostomie après colectomie.

Cette malade est porteuse d'une insuffisance rénale chronique par amylose, secondaire à une rectocolite hémorragique.

Elle est tout d'abord hospitalisée dans le Service du Professeur GRIVAUX, du 9 au 30 Juillet 1969, à 12 heures, où elle arrive dans un état d'insuffisance rénale majeure.

A l'admission :

- La malade est très fatiguée, pâle, polypnéique avec battement des ailes du nez ; toutefois, le rythme respiratoire est régulier (pas de respiration de Cheyne-Stokes).
- La tension artérielle est à 11-6.

- Le pouls : 10.
- L'abdomen est tendu, mais il n'existe pas de météorisme.
- Les réflexes ostéo-tendineux sont présents, vifs et symétriques. On remarque un tremblement général assez important. Il n'existe pas de signe de Babinski.

Bilan biologique :

- L'ionogramme sanguin est perturbé :
  - Sodium : 135 mEq
  - Potassium : 8,1 mEq
  - Chlore : 96 mEq
  - Réserve alcaline : 6 mEq
  - Protides : 72 g.
- Les gaz du sang :
  - pH : 7,02
  - pCO_2 : 0 mm de Hg
  - pO_2 : 137 mm de Hg
- L'urée est très élevée : 3,15 g/l
- Glycémie : 1,65 g
- Acide lactique : 170 mg/l
- Acide pyruvique : 8,5 mg/l

La crosse de la saphène est dénudée et une thérapeutique associant 1 flacon de THAM et 1 flacon de sérum bicarbonaté hypertonique est mise en jeu.

A 17 heures : La diurèse est minime : 90 cc. après les perfusions. La malade est toujours polypnéique ; respiration ample, profonde, régulière, sans pauses.

A 21 heures : La malade va mieux ; la polypnée a disparu, le battement des ailes du nez persiste ; l'hypothèse d'une acidose métabolique secondaire à des pertes de bicarbonates importantes au niveau de l'iléostomie reste la plus vraisemblable.

Evolution :

La situation se rééquilibre progressivement et, le 30 Juillet, un bilan biologique démontrait

cette amélioration :

- Sodium : 133 mEq
- Potassium : 5 mEq
- Chlore : 79 mEq
- Réserve alcaline : 19 mEq
- Protides : 62 g/l
- Urée : 2,50 g/l
- Glycémie : 1,55 g/l

Des dosages de l'acide lactique et de l'acide pyruvique furent pratiqués le 11 Juillet 1969 :

- Acide lactique : 13,3 mEq (120 mg/l)
- Acide pyruvique : 0,56 mEq (5 mg/l).

Le 31 Juillet, cette malade est transférée dans le Service du Professeur MILLIEZ. Au cours de son hospitalisation dans le Service, plusieurs problèmes vont se poser :

1°- Il existe une insuffisance rénale sévère, marquée par une urée sanguine stable aux alentours de 2,50 g/l, avec une excrétion uréique quotidienne très faible (oligurie à faible concentration uréique). La créatinine plasmatique est de 180 mg par litre avec une clearance voisine de 3 ml/mn. La protéinurie persiste, mais d'un débit par 24 heures faible, sans syndrome néphrotique, clinique ni biologique. Les pertes digestives protéiques permettent, malgré l'insuffisance rénale, un apport protidique de 30 à 45 g/24 heures.

Un apport de 10 à 13 g de bicarbonate de sodium permet de maintenir la R.A. aux alentours de 20 mEq/l. Les pertes digestives et urinaires permettent, en outre, un régime normalement salé.

2°- Une hypotension permanente, que n'expliquent ni une hypoprotidémie ni une hypovolémie, cliniquement peu vraisemblables, fait craindre une insuffisance surrénalienne secondaire à l'amylose. Un traitement substitutif par le Syncortyl est donc entreprise, dont les effets sont nets sur la natriurèse.

3°- Une candidose digestive sévère, avec vo-

missements et diarrhée importante (2 l./24 h.), sans doute favorisée par le traitement antibiotique antérieurement reçu, pose des problèmes d'alimentation particulièrement difficiles ; la voie intra-veineuse ne peut être abandonnée que le 7 Août 1969. Disparition progressive de la diarrhée et des vomissements sous Mycostatine (6 c. par jour), Diarsed (6 c.). Une candidose génitale avec leucorrhée abondante contenant des levures a été efficacement traitée par la Mycostatine.

4°- L'appareillage de l'iléostomie est initialement très difficile, du fait de lésions cutanées importantes ; mais malgré ces difficultés d'appareillage, le rétablissement de la continuité paraît des plus périlleux : l'insuffisance rénale par amylose ne demande qu'à s'aggraver dans les suites d'une intervention qui risque d'être difficile.

Madame WE... est transférée dans le Service du Professeur LOYGUE, le 25 Août, pour que soit envisagée une solution à son iléostomie. Cliniquement, elle a repris une alimentation satisfaisante, commence à marcher ; biologiquement, statu quo : urée sanguine 2,80 g ; pas de déséquilibre hydro-électrolytique majeur.

o o

OBSERVATION N° 7

Monsieur M..., âgé de 53 ans, est hospitalisé le 29 Juin 1969, pour une insuffisance respiratoire chronique en poussée aiguë avec une insuffisance cardiaque.

A l'admission :
- le malade est somnolent,
- tension artérielle : 11-7,
- pouls : 80.

L'examen pulmonaire révèle des râles crépitants au niveau des deux bases et un foyer à la base gauche.

On note une hépatomégalie dure avec reflux hépato-jugulaire et un oedème cyanotique des membres inférieurs.

Bilan biologique :

- pH : 7,23
- Sodium : 140 mEq/l
- Potassium : 6,8 mEq/l
- Chlore : 95 mEq/l
- Réserve alcaline : 30 mEq/l
- Protides : 80 g/l
- Urée : 0,80 g/l
- Glycémie : 1,40 g/l

Evolution :

- Le 1er Juillet 1969 : Le malade est délirant, agité, cyanotique, couvert de sueurs. On décide alors de ventiler artificiellement par intubation le malade.

- Le 2 Juillet 1969 : Apparition d'un état de mal épileptique avec mouvements cloniques de l'hémi-corps gauche, coma stade III. Il n'existe pas de respiration spontanée.

- Le 3 Juillet 1969 : Etat stationnaire. Un EEG montre un tracé présentant une surcharge lente hémisphérique gauche et une abondante activité pointue diffuse prédominant sur les régions centrales.

- Le 31 Juillet 1969 : Devant la persistance du coma, l'existence à la ponction lombaire de Cocci Gram + genre streptocoque hémolytique, et l'existence avant l'hospitalisation de céphalées frontales droites, on décide d'adresser le malade chez le Professeur LE BEAU, afin d'éliminer une éventuelle indication neuro-chirurgicale.

Une artériographie droite ne montra aucune anomalie, sinon la possibilité d'une dilatation ventriculaire.

Sur le plan biologique, deux dosages d'acide lactique furent pratiqués :

1°- Le 8 Juillet 1969 :

- Acide lactique : 130 mg/l
- Acide pyruvique : 0,20 mg/l
- Spdium : 137 mEq/l
- Potassium : 4,2 mEq/l
- pH : 7,39
- Chlore : 89 mEq/l
- Réserve alcaline : 39 mEq/l

2°- Le 11 Juillet 1969::

- Acide lactique : 85 mg/l
- Acide pyruvique : 4 mg/l
- pH : 7,32
- Sodium : 133 mEq/l
- Potassium : 4,5 mEq/l
- Chlore : 87 mEq/l
- Réserve alcaline : 34 mEq/l

o o

OBSERVATION N° 8

Madame B..., âgée de 55 ans, est hospitalisée en urgence le 21 Octobre 1969, vers 14 heures, pour un collapsus, une anurie et un syndrome d'oblitération artérielle des membres supérieur et inférieur gauches, l'ensemble apparu brusquement quelques heures après une ascension thermique à 39° et cinq jours après une hémicolectomie droite pour cancer du caecum.

On note de plus un syndrome hémorragique, avec rectorragies et purpura, dont l'explication sera fournie par le bilan de coagulation qui révèlera un syndrome de défibrination par coagulation intravasculaire (Fibrine : 0,8 g/l, taux prothrombine : 10%).

Bilan biologique :

- Sodium : 149 mEq/l

- Potassium : 3,3 mEq/l
- Chlore : 121 mEq/l
- Réserve alcaline : 13 mEq/l
- Hématocrite : 53 %
- Protides : 80 g/l
- Urée : 2,40 g/l
- Glycémie : 3,15 g/l
- pH : 7,31
- Acide lactique : 220 mg/l
- Acide pyruvique : 8 mg/l

La réanimation est entreprise à la fois dans les deux directions diagnostiques envisagées : choc bactériémique et embolie pulmonaire (remplissage vasculaire par du sang et plasma, héparinisation, isoprénaline, corticothérapie); puis dans les heures suivantes, en raison de l'importance de l'acidose lactique, adjonction de sérum bicarbonaté.

L'antibiothérapie comporte Ampicilline et Gentalline.

La malade devenant de moins en moins consciente et l'encombrement pulmonaire de plus en plus important, on décide une intubation.

Après une amélioration transitoire en fin d'après-midi, portant surtout sur la vascularisation des membres à gauche, une brusque aggravation survient dans la soirée et, le 21 Octobre 1969 vers 23 heures, se produit un arrêt cardiaque contre lequel les mesures de réanimation d'urgence se révèlent inefficaces.

A l'autopsie :

- Embolies pulmonaires massives des deux lobes inférieurs.

- On découvre également un rétrécissement mitral très serré, laissant passer à peine le bout du petit doigt, et une thrombose de l'oreillette gauche, expliquant les migrations artérielles périphériques dans l'artère sous-clavière et l'artère

fémorale.

- En revanche, pas de lésions en foyer, mais congestion diffuse avec prédominance ventriculaire gauche.

- On remarque également une importante néphro-angio-sclérose diffuse.

OBS.	SEXE	AGE	FACTEURS DECLENCHANTS	Na^+ (mEq/l)	Cl^-	K^+	CO^3H	pH	LACTATES (mEq/l)
1	M	69	Collapsus cardio-vasc.	136	100	6	8,5	7,29	104,4
2	F	62	Cirrhose	128	90	3,6	5,5	7	23,3
3	F	71	Collapsus cardio-vasc.	124	95	6,4	9	7,15	117,7
4	F	60	Diabète Insoral	133	98	4,2	25		17,7
5	M	72	Diabète	133	107	3,4	10	7,22	15,5
6	F	35	Insuffisance rénale chronique	135	90	8,1	6	7,02	18,8
7	M	53	Insuffisance respiratoire aigue	133	97	4,5	34	7,32	9,4
8	F	55	Embolies pulmonaires	149	121	3,3	13	7,31	24,4

PRINCIPAUX ELEMENTS BIOLOGIQUES ET ETIOLOGIQUES

DANS HUIT CAS D'ACIDOSE LACTIQUE

D I S C U S S I O N

L'étude de nos huit observations permet de dégager un tableau clinique qui se trouve en accord avec celui décrit dans la littérature, où s'associent de façon presque constante un certain nombre de signes.

1°- Troubles de la conscience.

Ces troubles apparaissent comme le signe fondamental.

Il est à remarquer que le pronostic semble directement lié à l'intensité des troubles de la conscience.

TRANQUADA signale d'ailleurs que les 3 "rescapés" de la statistique portant sur 46 cas n'avaient aucun trouble de la conscience.

2°- Troubles respiratoires.

Ils sont variés, mais on ne retrouve pas de façon nette, dans les sept observations, la respiration de Kussmaül, qui correspond à l'état d'acidose.

3°- Déshydratation.

Est un signe fréquent. On la retrouve plus particulièrement dans l'observation N° 1.

4°- Une hypotension artérielle.

Au fur et à mesure de l'évolution, cette hypotension va finir par résister aux traitements et dans les cas mortels comme les nôtres, il va se produire un collapsus terminal (Obs. N° 1 et 3).

En conclusion : Le tableau clinique n'a rien de bien caractéristique.

Les signes biologiques

1°- L'acidose :

Comme dans toutes les acidoses métaboliques, il existe un syndrome biologique fait d'un abaissement du pH et des bicarbonates.

2°- L'équilibre ionique :

Si l'on examine le bilan électrolytique, on remarque que si la concentration en sodium plasmatique est en général normale, celle du potassium, par contre, peut être notablement augmentée (Obs. N° 1, 3, 6, 7).

Cette hyperkaliémie , liée au transfert du potassium hors des cellules sous l'influence de l'acidose, est un signe commun à toutes les acidoses.

La chlorémie est généralement basse (Obs. N° 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Le bilan électrolytique montre également l'existence d'un trou ionique, lors de la comparaison des deux colonnes ioniques de Gamble.

En effet, alors que normalement la somme des principaux anions, mesurés en mEq/l (chlore, protéines, réserve alcaline) est égale à la somme des principaux cations (sodium, potassium), dans certains cas un déficit apparaît dans les anions : c'est le trou anionique.

- Dans l'acidocétose, ce trou anionique est représenté par les anions cétoniques ; dans le cas de l'insuffisance rénale, par certains anions minéraux (SO_4^- , PO_4^-).

- Dans l'acidose lactique, ce trou anionique est comblé surtout par l'anion lactique et par l'anion pyruvique.

3°- L'acide lactique.

Les chiffres obtenus sont 20 à 30 fois supérieurs aux taux normaux. Ainsi, dans l'observation N° 5, on a pu relever un taux de 77,7 mEq/l.

4°- L'acide pyruvique.

Est généralement augmenté.

5°- L'urée.

Le taux d'urée sanguine fut retrouvé élevé dans les observations N° 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8.

C O N C L U S I O N S

L'acide lactique, produit du métabolique glucidique, peut, dans certaines circonstances pathologiques, induire une acidose métabolique sévère liée à une accumulation excessive de lactates.

Notre étude, qui a porté sur 8 observations recueillies dans un Service de Réanimation, nous permet de tirer quelques conclusions.

1°- L'acidose lactique survient sur des sujets âgés.

Nos malades avaient entre 53 et 72 ans. Toutefois, signalons la survenue d'une acidose lactique grave chez une jeune femme de 35 ans.

2°- La fréquence.

Actuellement, la détermination du lactate sanguin est passée du domaine de la recherche à la routine quotidienne, ce qui permet de faire plus fréquemment le diagnostic d'acidose lactique.

3°- Les causes déclenchantes.

Elles sont variées, allant du collapsus cardiovasculaire au diabète traité par la Phénéthylbiguanide.

Toutefois, il est intéressant de remarquer que tous les malades étudiés avaient des antécédents pathologiques pouvant compromettre le bon fonctionnement des mécanismes régulateurs de notre équilibre métabolique.

4°- Le tableau clinique.

Le tableau clinique de l'acidose lactique en général ne reconnaît aucun symptôme caractéristique; il ne peut être constaté formellement qu'après le dosage des lactates sanguins.

5°- Le tableau biologique.

C'est celui d'une acidose grave avec abaissement profond du pH et des bicarbonates, avec l'existence d'un trou anionique et élévation des lactates et des pyruvates.

6°- Le pronostic.

Le pronostic est très grave, mais il ne faut pas sous-estimer les thérapeutiques employées actuellement, car nous avons vu que deux de nos malades avaient été traités avec succès.

Au terme de cette étude sur l'acidose lactique, nous sommes amené à quelques réflexions et à en déduire une attitude pratique.

1°- L'attitude pratique.

On doit penser à une acidose lactique devant toute acidose métabolique, et susciter des dosages systématiques d'acide lactique dans les Services de Réanimation.

De plus, on devra demander des dosages d'acide lactique en présence d'un diabétique présentant une affection intercurrente, pour dépister l'hyperlactatémie avant qu'elle ne devienne une acidose lactique.

Il est évident que devant toute augmentation d'acide lactique, il faudra se garder de donner une médication qui pourrait, même en théorie, augmenter la production d'acide lactique.

2°- L'aveu de notre impuissance thérapeutique.

Dans certains cas d'acidose lactique, nous ne pouvons qu'essayer d'aider l'organisme à franchir un cap difficile.

Une réflexion philosophique :

L'acidose lactique fait partie de ces nouveaux syndromes biologiques que nous découvrons et comprenons en même temps que nos connaissances scientifiques progressent.

Il faut considérer que l'acidose lactique grave est une affection rare, dont l'autonomie nous semble indiscutable, et ne pas considérer l'acidose lactique comme un simple état pré-agonique.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

L. JUSTIN-BESANÇON

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDERSEN K.L., BOLSTAD A. et SAND S.- Blood lactate during recovery from sprint runs.- Acta Physiol. Scand., 1960, 48, 231-237.

2 - AZERAD E. et LUBETZKI J.- Traitement du diabète par le phényl-éthyl-biguanide.- Sem. Hôp. de Paris, 1966, 42, 3192.

3 - AZERAD E., LUBETZKI J., DUPREY J., FRIEDLER D.- Presse Médicale, 1969, 77, 1705-1708.

4 - BARCROFT H. et COBBOLD A.F.- Action of adrenaline on muscle blood flow an blood lactate in man.- J. Physiol. (London), 1956, 132, 372-378.

5 - BARKER S.B. et SUMMERSON W.H.- Colorimetric determination of lactic acid in biological material.- J. Biol. Chem. 1941, 138, 535-554.

6 - BERGEN S.S. et NORTON W.S.- Clinical and metabolic effects of phenethyl biguanide.- Diabetes, 1960, 9, 183.

7 - BERGER H.- Fatal, lactic, acidosis during "crash" reducting dict.- New-York State J. Med., 15 Août 1967, 67 , Nº 16, 2258-2263.

8 - BERNIER G.M., MILLER M. et SPRINGATE C.S.- Lactic, acidosis and phenformin hydrochloride. - J.A.M.A., 6 Avril 1963, 184, Nº 1, 43-46.

9 - BERRY M.- The liver and lactic acidosis.- Proc.

Roy. Soc. Med., Décembre 1967, 60, N° 12, 1260-1262.

10 - BERTRAND C.M. et DUWOOS H.- Syndrome musculaire à l'effort révélateur d'un début d'intoxication par l'acide lactique endogène consécutif à l'administration de phenformin.- Ann. Endocr., Juill.-Août 1969, 30, N° 4, 570-575.

11 - BOUR H. et TUTIN M.- Les comas métaboliques chez le diabétique.- Revue du Praticien 1966, 16, 3765-3777.

12 - BREWSTER W.R., BUNKER J.P. et BEECHER H.K.- Metabolic effects of metabolic acidosis and hyperglycemia during ether anesthesia in the dog.- Am. J. Physiol., 1954, 171, 37.

13 - BRAVO M., ORREGO-MATTE H., WALSME J.M.- J. Lab. Clin. Med. 1961, 57, 213.

14 - BRUN J.- Sur l'acide lactique.- Presse Médicale, 29 Fév. 1964, 72, 600.

15 - BUTTERFIELD W.S.H.- Métabolisme et action physio-pathologique des biguanides.- Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu - Flammarion, éd., Paris, 1964, 5, 139-154.

16 - CAIN S.N.- Effect of pCO2, on the relation of lactate and excess lactate to O2 deficit.- Am. J. Physiol., Juin 1968, 214, 6, 1322-1327.

17 - CARVAIS J.- L'acidose lactique.- Q.S. Bellon, Février 1969, 20, N° 2, 53-59.

18 - CHAGNON J., JEANDET J. et LESTRADET H.- Méthode micrométrique de dosage du lactate sanguin.- Rev. Franç. Et. Clin. Biol., Nov. 1961, 6, N° 9, 953-955.

19 - COHEN A.L., FORGIONE H.E. et DUGATKIN S.- Acidosis lactica congenita. Primera comunica-

tion nacional.- Prensa Med. Argent., 22 Sept. 1967, 54, N° 30, 1648-1653.

20 - CORONATO A. et COHEN A.B.- Lactic acidosis secondary to pernicious anemia.- Ann. of Int. Med., Janv. 1969, 70, N° 1, 77-80.

21 - CRAIG J.W. et MILLER M. et coll.- Influence of phenetylbiguanide on lactic, pyruvic and citric acids in diabetic patients.- Diabetes 1960, 9, 186-193.

22 - CRAIG L.C., WAXLER S.M., NOBLE R.- Some results of long term use of phenformin in Ketoacidosis resistant diabetes.- Am. New-York. Acad. of Sc., 1968, 148, 897-905.

23 - CUBBERLEY P.T., POLSTER S.A., SCHULMAN C.L.- Lactic acidosis an death after the treatment of obesity by fasting.- New-England J. Med. 1965, 272, 628-630.

24 - DANOWSKI T.S.- The lactic acidosis syndrome .- Diabetes, Mai-Juin 1963, 12, N° 3, 277-279.

25 - DAUGHADAY W.H., LIPICKY R.J. et RASINSKI D.C.- Lactic acidosis. As a cause of non ketotic acidosis in diabetic patients.- New-England J. Med., 15 Nov. 1962, 267, N° 20, 1010-1014.

26 - DAVIDSON M.B. et coll.- Phenformin, hypoglycemic and lactic acidosis.- New-England J. Med., 20 Oct. 1966, 275, N° 16, 886-888.

27 - DEBRY G., Mme ANZIANI, Mme CHERRIER et LAURENT J.- Etude de la lactacidémie à jeun chez les diabétiques traités par le N.N. diméthyl-biguanide.- Le Diabète, 1964, 12, N° 7, 239.

28 - DEBRY G.- L'influence des biguanides sur le métabolisme de l'acidose lactique chez le diabétique.- Rein-Foie, 1966, 9, 161-174.

29 - DEROT M. et coll.- L'acidose lactique.- Presse Méd., 1er Mai 1965, 75, N° 22, 1269-1274.

30 - DEROT M., ASSAL R., TCHOBROUTSKY G. et ROSSELIN G.- Comas non acido-cétosiques des diabétiques. II- Les comas par acidose lactique.- Entretiens de Bichat (Médecine), 1965, 147-152.

31 - DUWOUS H., BERTRAND C.M., HUSSON A., CRAMER J. et TAYOT J.- Hyperlactatémie réversible induite par la phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires.- Presse Médicale, 1970, 78, N° 1, 23-26.

32 - ERICKSON R.J.- Acidose familial infantile lactic acidosis.- J. of Péd., Juin 1965, 66, N° 6, 1004-1016.

33 - EWY G.A., PABICO R.C., MATHER J.F. et MINTZ D.H.- Acidose lactic acidosis associated with phenformin therapy and localised tissue, hypoxia. Report of a case treated by hemodialysis.- Ann. of Int. Med., Déc. 1963, 59, N° 6, 878-883.

34 - FIELD M., BLOCK J.B., LEVIN R., RALL D.P.- Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders.- Amer. J. Med, 1966, 40, 528.

35 - GOLDMAN H.I. et coll.- Acidosis in premature infants due to lactic acid.- Pediatrics, 1961, 27, 921-929.

36 - GOTTLIEB A., DUBERSTEIN J. et GELLER A.- Phenformin acidosis.- New-England J. Med., 18 Oct. 1962, 267, N° 16, 805-809.

37 - GRANHOLM L. et SIESJO B.K.- Lactate and pyruvate level in blood cerebrospinal fluid and brain tissue.- Acta Neurol. Scand., 1967, 43, Suppl. 31, 200.

38 - GÜTTLER F., PETERSEN F.B. et KJELDSEN K.- The influence of phenformin on blood lactate in normal and diabetic subjects during excercise.- Diabetes, Sept.-Oct. 1963, 12, nº 5, 420-423.

39 - HARTMANN A.F. et WOHLTMANN H.J.- Lactate metabolism, studies of a shild with a serious congenital deviation.- Am. J. Dis. Child., Nov.1961, 102, Nº 5, 742.

40 - HARTMANN A.F. Sr., WOHLTMANN H.J., PURKERSON M. L. et WESLEY M.- Congenital chronic lactic acidosis.- J. of Ped., Août 1961, 61, Nº 2, 165-180.

41 - HUCKABEE W.E.- Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism.- J. Clin. Invest. 1958, 37, 244-271.

42 - HUCKABEE W.E.- Abnormal resting blood lactate. I- The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients.- Am. J. Med., Juin 1961, 30, Nº 6, 833-839.

43 - HUCKABEE W.E. - Abnormal resting blood lactate. II- Lactic acidosis.- Am. J. Med., Juin 1961, 30, Nº 6, 840-848.

44 - HUCKABEE W.E.- Lactic acidosis.- Am. J. Cardiol., Nov. 1963, 12, Nº 5, 663-666.

45 - ISRAELS S., HAXORTH J.C., GOUBLEY B. et FORD J.D.- Chronic acidosis due to an error in lactate and pyruvate metabolism.- Report of two cases.- Pediatrics, Sept. 1964, 34, Nº 3, 346-356.

46 - JAMPOL M.M.- Lactic acidosis.- New-York. J. Med., 15 Oct. 1965, 65, Nº 20, 2593-2597.

47 - JOHNSON H.K. et WATERHOUSE G.- Lactic acidosis an phenformin.- Arch. of Int. Med., Oct. 1968, 122, Nº 4, 367-370.

48 - DRALL L.P. et REES S.B.- Lactacidemia as a complication of peripheral vascular failure in diabetic acidosis.- Diabetes, Juil.-Août 1963, 12, N° 4, 369.

49 - LABADIE P.- L'acide lactique.- Rev. Praticien, 21 Sept. 1968, 17, 3412-3418.

50 - LARCAN A. et CALAMAI M.- A propos des comas métaboliques inhabituels survenant chez les diabétiques.- Agressologie, 1966, 7, 607-619.

51 - LIPPMAN H.G., SCHAFER H. et ZILIMANN R.- Deutsche Zschr. Verdauungs-Stoffwechselk. 1966, 26, N° 4, 202-205.

52 - LITWIN M.S. et coll.- Acidosis and lactacidemia, in extra-corporal circulation. Significance of perfusion flow rate and relation to preperfusion respiration alkalosis.- Am. Surgery 1959, 149, 188-189.

53 - MOORE D.- Metabolic care of surgical patient.- 1 vol., 106-107 - Saunders, ed., Philadelphie, 1960.

54 - NISSAN S., BAR-MOAR A., SHAFRIR E.- New-England J. Med. 1968, 278, 177.

55 - PAYNE J.R.- Clinicaly severe lactic acidosis with coma.- California Med., Oct. 1966, 105, N° 4, 281-284.

56 - PERTZ D.I., SCOOT H.M., DUFF U.J., DOSSETOR J.B., Mc LEAN L.D., Mc GREGOR M.- The significance of lactacidemia.- Ann. N.-Y. Acad. Sci. 1965, 119, 1133-1141.

57 - PERRET C.L., HOFF M.A., FREI J.- Helv. Med. Acta 1966, 33, 528.

58 - PERRET C. et coll.- Le rôle de la nécrose hépatique dans la pathogenèse de l'acidose lacti-

que "spontanée".- Schweiz. Med. Wschr., 3 Juin 1967, 97, N° 22, 702-706.

59 - PERRET C. et coll.- Le rôle de la nécrose hépatique dans la pathogenèse de l'acidose "spontanée".- Schweiz. Med. Wschr., 27 Mai 1967, 97, N° 22, 666-671.

60 - PERRET C.- Les hyperlactatémies. Réanimation et Médecine d'urgence. - L'Expansion, éd.,1968, 69-75.

61 - PEYTEL J. et coll.- Encéphalopathie et acidose lactique congénitale (A propos d'une observation anatomo-clinique).- Arch. Franç. Péd., Mars 1969, 26, N° 3, 321-336.

62 - PFLEIDERER G.- Eine enzymatische bestimmung du L (+) milchsaure mit milchsaure deshydrase,- Bioch. Wschr. 1955, 326, 436-441.

63 - POTTON F., ROUSSET H., COING F. et JANIN J.W.- Sur une observation de coma par acidose lactique provoquée chez une diabétique par un infarctus du myocarde.- Lyon Méd., 9 Fév. 1969, 9, N° 221, N° 6, 261-263.

64 - PROCTOR D.W. et STOWERS J.M.- Foral lactic acidosis after an overdose of phenformin.- Brit. Med. J., 28 Oct. 1967, N° 5573. 216.

65 - SCHARER D., MARTY A. et MUHLETHALER J.P.- Acidoses lactiques congénitales chroniques.- Helvet. Paed. Acta., Av. 1968, 23, N° 2, 107-127.

66 - SCHARER D. et MARTY A.- Acidose congénitale chronique par acide lactique. Wschr. Kinderh., Juin 1968, 116, N° 6, 304-305.

67 - SCHEERER P.P., PIERRE R.V., SCHWARTZ D.L.- Reed steenberg cell luckemia and lactic acidosis ; unusual manifestations of Hodgkin's disease.-

New-England Med. 1964, 270-274.

68 - SCHLAG G.- Metabolische veränderungen im schock. Die milchsaüreazidose und excess laktat - bildung im traumatisch hypovola mischen, chock Bruns.- Beitr. Klin. Chir. 1967, 215, N° 3, 337-352.

69 - SCHULLER E.- L'acidose lactique.- Presse Méd., 21 Déc. 1963, 71, N° 54, 2635-2637.

70 - SHEPARDSON C.R., CHRISTOPHER J.C. et MILLER M.- Effects of phenetylbiguanide on blood lactate levels following exercise.- J. Lab. Clin. Med. 1962, 60, 1018.

71 - SUDRE Y. et DENIS F.- Coma diabétique par acidose lactique avec hyperosmolarité.- Bordeaux Méd., Fév. 1968, 1, N° 2, 245-254.

72 - TRAEGER J. et ZECH P.- L'acidose lactique.- Vie Méd. (Evol., Méd., Thér.), Janv. 1969, 50, N° 4, 319.

73 - TRANQUADA R.E., BERNSTEIN S. et MARTIN H.E.- Irreversible lactic acidosis associated with phenformin therapy. Report of three cases.- J.A.M.A., 6 Avr. 1963, 184, N° 1, 37-42.

74 - TRANQUADA R.E.- Lactic acidosis.- California Med., Déc. 1964, 101, N° 6, 450-461.

75 - TRANQUADA R.E. et GRANT M.J.- Intravenous methylene blue in the therapy of lactic are diseases.- Arch. of Int. Med., Juil. 1964, 114, N° 1, 13-25.

76 - TRANQUADA R.E., GRANT W.J. et PETERSON C.R.- Lactic acidosis.- Arch. of Int. Med., Fév. 1966, 117, N° 1, 192-202.

77 - VOGT F.- Lactic acid in blood after various combinations of exercise and hypoxia.- J. Appl.

Physiol. 1962, 17, 661-664.

78 - WALKER R.S. et LINTON A.L.- Phenethylbiguanide dangerous side effect.- Brit. Med. J. 1959, 2, 1005-1006.

79 - WALKER R.S., LINTON A.L. et THOMTSON W.S.T.- Mode of action an side-effects of phenformin hydrochloride.- Brit. Med. J., 1960, 2, 1567-1569.

80 - WATERS W.C., HALL J.D. et SCHWARTZ W.B.- Spontaneous lactic acidosis. The nature of the acid base disturbance and considerations in diagnosis and management.- Am. J. Med., Déc. 1963, 35, N° 6, 781-793.

81 - WATERS W.C., SCHWARTZ W.B.- Lactate versus bicarbonate.- Am. J. Med. 1962, 32, 831-833.

82 - WATKINS P.J., SMITH J.S., FITZGERALD M.G. et MALINS J.M.- Lactic acidosis in diabet.- Brit. Med. J., 22 Mars 1969, 1, N° 5646, 744-747.

83 - WILDENTHAL K. et coll.- Effects of acute lactic acidosis on left ventricular.- Am. J. Physiol., Juin 1968, 214, N° 6, 1352-1359.

84 - YOUNG L.M. et ARMANINO L.P.- Lactic acidosis and phenformin intoxication. Report of two cases with riviere of literature.- California Med., Sept. 1965, 103, N° 3, 198-202.

On pourra consulter également les thèses de :

- MARGOLLIET F. (Lyon, 1969),

- SALLIARD F. (Nancy, 1969).